616.85
L65

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Vitalie LISNIC

NEUROPATIA DIABETICĂ

ELABORĂRI METODICE

CHIȘINĂU
2013

616.85
L65

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Catedra neurologie

Vitalie LISNIC

NEUROPATIA DIABETICĂ

ELABORĂRI METODICE

714228
Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
«Nicolae Testemițanu»
Biblioteca Științifică Medic
SL2

CHIȘINĂU
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2013

CZU 616.8:616.379-008.64(076.5)
L 65

Lucrarea este aprobată de Consiliului de experţi al Ministerului Sănătăţii; proces-verbal nr. 3 din 25 octombrie 2012.

Autor:
Vitalie Lisnic – dr. hab. med., conferenţiar universitar, Catedra neurologie

Recenzenţi:
Lorina Vudu – dr. med., conferenţiar universitar, şef Catedră endocrinologie
Marina Sangheli – dr. med., conferenţiar universitar, Catedra neurologie

Lucrarea este destinată medicilor neurologi, endocrinologi, internişti, medicilor de familie, studenţilor şi rezidenţilor universităţii de medicină.

Redactor: *Sofia Fleştor*
Machetare computerizată: *Vera Florea*

Lisnic, Vitalie.
Neuropatia diabetică: Elab. metodice / Vitalie Lisnic: Univ. de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu". – Ch.: CEP *Medicina*, 2013. – 28 p.
Bibliogr.: p. 23-26 (42 tit.). – 50 ex.
ISBN 978-9975-113-70-0.
616.8:616.379-008.64(076.5)
L 65

ISBN 978-9975-113-70-0

© CEP *Medicina*, 2013
© Vitalie Lisnic, 2013

INTRODUCERE

Neuropatia periferică este o entitate nozologică întâlnită foarte des în activitatea cotidiană a neurologului. Se consideră că circa 2-8% din populaţia de pe glob suferă de neuropatie (1). Este cunoscut faptul că diabetul zaharat (DZ) este cea mai frecventa cauză a neuropatiei periferice în ţările occidentale (2). Pe bună dreptate se consideră că a cunoaşte diabetul înseamnă să cunoşti neuropatia. Polineuropatia simetrică distală (PSD) este cea mai frecventă complicaţie neuropatică a diabetului şi cea mai frecventă formă de neuropatie de pe glob. Pirart J. et al. (3) au menţionat că în 8% din cazuri pot fi determinate semne de neuropatie deja la momentul stabilirii diagnosticului de DZ, iar circa 50% din pacienţi vor suferi de neuropatie, pe lângă nefropatie şi retinopatie, după 25 de ani de evoluţie a DZ. Dyck P.J. et al. (4) au determinat că 66% din pacienţii cu DZ tip 1 şi 59% cu DZ tip 2 suferă de neuropatie. Diabetul poate cauza un spectru larg de neuropatii atât acute, cât şi cronice, afectând practic toate părţile componente ale sistemului nervos periferic (SNP) – de la radiculele nervoase până la terminaţiunile nervoase în piele.

Deşi în activitatea sa cotidiană neurologul întâlneşte destule cazuri de neuropatie periferică, stabilirea factorului etiologic rămâne incertă în circa o treime din ele. De aceea, se impune necesitatea elaborării unor algoritme de management al neuropatiei periferice. O deosebită atenţie se acordă neuropatiei diabetice – cea mai frecventă formă de neuropatie în ţările dezvoltate. Toţi pacienţii cu semne clinice de neuropatie, în afară de studiul electromiografic, trebuie să facă şi teste biochimice, pentru a exclude diabetului zaharat. Managementul neuropatiei diabetice va include paternele de afectare a sistemului nervos periferic în cadrul diabetului zaharat. În pofida diverselor tentative efectuate recent, cu scopul de a influenţa evoluţia neuropatiei periferice în cadrul diabetului zaharat, importante sunt controlul riguros al glicemiei şi tratamentul sindromului algic.

CLASIFICAREA NEUROPATIILOR DIABETICE

Afectarea nervilor periferici în cadrul DZ se manifestă prin multiple forme. Neuropatiile diabetice pot fi clasificate în neuropatii cronice (PSD, neuropatiile autonome) şi acute (amiotrofia diabetică, neuropatiile relatate la tratament). Ele pot fi divizate în focale (mononeuropatii), multifocale (amiotrofia diabetică) şi generalizate sau simetrice.

Neuropatiile generalizate:

- polineuropatia diabetică (polineuropatia simetrică distală cu sau fără afectarea fibrelor vegetative);
- neuropatia hiperglicemică;
- neuropatia diabetică caşectică (neuropatia diabetică acută dureroasă).

Neuropatiile focale şi multifocale:

- neuropatiile craniene;
- mononeuropatiile:
  - radiculoneuropatiile toracolombare diabetice;
  - neuropatia radiculoplexală lombosacrală diabetică (sindromul Bruns-Garland).

Este importantă şi clasificarea neuropatiilor diabetice în *tipice* şi *atipice*. Neuropatia diabetică tipică este cronică, distală, simetrică, predominant senzorială şi deseori dureroasă, iar neuropatia atipică – acută, asimetrică, proximală sau cu implicare motorie (6).

DEFINIŢIA ŞI DIAGNOSTICUL DIABETULUI ZAHARAT

Diabetul zaharat cuprinde un spectru larg de tulburări, toate având hiperglicemia în calitate de manifestare. Conform clasificării, există 4 tipuri de diabet. *Tipul 1* este datorat afectării autoimune a celulelor pancreatice β, ducând la dependenţă de insulină. De cele mai multe ori, diabetul tip 1 apare în copilărie sau adolescenţă. *Tipul 2* rezultă din rezistenţa la insulină. *Tipul 3* cuprinde un număr mare de subtipuri specifice, inclusiv diferite defecte genetice, maladiile pancreasului exocrin (de ex. fibroza chistică) şi diabetul indus de medicamente. *Tipul 4* este reprezentat de diabetul gestaţional. Neuropatia se poate manifesta în cadrul oricărui tip de diabet, dar mai des în tipurile 1 şi 2. Deşi există unele diferenţe în spectrul clinic al neuropatiilor în cadrul diferitor tipuri de diabet în relaţie cu bazele morfobiologice, totuşi există mult mai multe

similarităţi. Un interes din ce în ce mai mare prezintă relaţia dintre neuropatia periferică şi prediabet.

Diagnosticul de diabet şi prediabet tradiţional se stabileşte în baza glucozei pe stomacul gol şi a testului oral de toleranţă la glucoză (TOTG). Actualmente, se consideră şi valorile hemoglobinei glicate *(tab. 1)*.

Tabelul 1

Criteriile de diagnosticare a diabetului şi prediabetului (După Smith A.G., Singleton J.R., 2012)

Diagnosticul	Glucoza serului pe stomacul gol	Testul oral de toleranţă a glucozei de 2 ore	Hemoglobina A_{1C}
Normal	< 100 mg/dL (5,6 mmol/l)	< 140 mg/dL (7,8 mmol/l)	< 5,7%
Prediabet	100–125 mg/dL (5,6–6,9 mmol/l)	140–199 mg/dL (7,8–11,0 mmol/l)	5,7–6,4%
Diabet	> 126 mg/dL (7,0 mmol/l)	> 200 mg/dL (11,1 mmol/l)	> 6,5%

În prezent, sensibilitatea hemoglobinei A_{1C} pentru diagnosticul stării de prediabet nu este clară, deşi specificitatea pare a fi destul de înaltă. Deoarece examenul hemoglobinei glicate se efectuează mult mai uşor decât testul TOTG, el poate fi recomandat în calitate de prima treaptă a diagnosticării, însă TOTG nu-şi pierde valoarea în screeningul pacienţilor cu un risc înalt de diabet sau prediabet.

POLINEUROPATIA SIMETRICĂ DISTALĂ

În majoritatea cazurilor de DZ se instalează polineuropatia simetrică distală. Cel puţin 50% din pacienţii cu diabet vor avea PSD, iar circa 20% – manifestări de PSD la momentul stabilirii diagnosticului de DZ.

Manifestările clinice sunt tipice pentru o polineuropatie senzitivo-motorie dependentă de lungimea fibrelor nervoase. Mai întâi, se afectează degetele picioarelor, apoi, ascendent, plantele, gambele, iar în stadiile mai avansate – porţiunile distale ale mâinilor. Predomină dereglările senzitive. PSD cauzează o multitudine de simptome senzoriale „pozitive" şi „negative". Simptomele pozitive constau în prezenţa senzaţiilor patologice: de furnicătură, gâdilire, arsură. Uneori, aceste senzaţii puţin îi deranjează pe pacienţi, însă în circa 20% din cazuri, senzaţiile dure-

roase cauzează o dizabilitate exprimată. Pacienţii descriu o durere arzătoare, înţepătoare. Deseori, la pacienţi se determină o hiperestezie pentru simţul tactil şi simptome negative – senzaţie de amorţire sau deficit senzorial. Pierderea sensibilităţii se asociază cu un compromis vascular, fiind cauza ulcerelor trofice, care pot evolua şi până la osteomielită.

Cea mai periculoasă complicaţie a PSD este dezvoltarea ulcerelor trofice, cu o eventuală amputare a membrelor. Ulcerele apar din cauza combinaţiei insuficienţei senzaţiilor protectoare, modificărilor patologice ale circulaţiei sanguine (care poate fi parte componentă şi a modificărilor arterelor periferice), transpiraţiei modificate şi afectării regenerării rănilor. Riscul de ulcerare şi amputare este în relaţie cu durata evoluţiei neuropatiei şi severităţii hiperglicemiei.

Cei cu PSD dureroasă se adresează mai devreme la medici decât cei cu PSD nedureroasă. Durerea este dependentă de lungimea fibrelor nervoase, implicând degetele picioarelor, tălpile, gambele, mâinile. Durerea este descrisă ca una profundă, arzătoare, electrică, prin furnicături sau ascuţită; ea limitează activităţile, devine mai exprimată la mers şi noaptea. Intensitatea durerii este moderată sau exprimată. Galer B.S. et al., într-un studiu pe 105 pacienţi cu PSD dureroasă, au determinat că intensitatea medie a durerii este de 5,8 puncte din 10 (8).

Manifestările motorii sunt minore, implicând muşchii piciorului propriu-zis. Prezenţa manifestărilor motorii importante, inclusiv în porţiunile proximale ale membrelor, sugerează suprapunerea polineuropatiei demielinizante inflamatorii cronice (PDIC).

Gradul manifestărilor vegetative corelează cu gradul afectării fibrelor somatice. Manifestările cardiovasculare includ hipotensiunea posturală, uneori sever exprimată. Bolnavul este dependent de manifestările afectării fibrelor vegetative ale sistemului genito-urinar. Impotenţa este, de obicei, erectilă, iniţial cu păstrarea ejaculaţiei şi orgasmului. La pacienţi se dezvoltă atonia vezicii urinare, care duce la pierderea progresivă a capacităţii de eliminare a urinei. Pot fi constatate intervale mai mari între micţiuni şi dificultăţi în iniţierea micţiunii. Din cauza denervării vagale, se dezvoltă o gastropareză secundară. Diareea nocturnă poate fi exprimată. De asemenea, pacienţii pot avea transpiraţii nocturne şi postprandiale. De obicei, transpiraţia în porţiunile distale ale mâinilor şi picioarelor este diminuată.

Căderile deseori sunt subapreciate la pacienţii cu PSD. Pacienţii cu neuropatie periferică, mai ales diabetică, au un risc mai înalt de cădere. Macgilchrist C. et al. au constatat că 20 din 60 de pacienţi cu DZ cu vârsta mai mare de 55 de ani au suportat cel puţin o cădere pe parcursul ultimului an. Pacienţii cu neuropatie deseori cad pe suprafeţe neregulate şi neobişnuite (9, 10).

CRITERIILE DE DIAGNOSTICARE A POLINEUROPATIEI SIMETRICE DISTALE

- **Manifestările clinice**
  - Debut după o evoluţie îndelungată a hiperglicemiei în ambele tipuri de DZ.
  - Neuropatia poate fi prezentă deja la momentul stabilirii diagnosticului de DZ.
  - Predomină manifestările senzoriale în distribuire „ciorapi" – „mănuşi".
  - Durerea este moderat pronunţată.
  - Slăbiciune uşoară în muşchii porţiunilor distale ale picioarelor.
  - Severitatea neuropatiei autonome corelează cu cea a neuropatiei somatice.
  - Manifestările vegetative includ hipotensiunea posturală, impotenţa, atonia vezicii urinare, pareza tractului grastointestinal, diareea nocturnă, transpiraţia postprandială, diminuarea transpiraţiei în porţiunile distale ale membrelor.
- **Criteriile electrofiziologice**
  - Nu există diferenţe între tipul 1 şi tipul 2 de DZ.
  - Modificările de stimulodetecţie respectă un patern dependent de lungimea fibrelor nervoase.
  - Schimbările sunt mai exprimate în fibrele senzitive ale nervilor periferici.
  - Modificările electromiografice pot precede schimbările relevate la examenul de stimulodetecţie.
- **Modificările morfologice**
  - Degenerarea şi regenerarea axonală.
  - Pierderea fibrelor mielinizate şi demielinizate.
  - Remielinizarea secundară.
  - Colapsul lumenului vaselor în stadiile tardive.

DIAGNOSTIC

Diagnosticarea precoce a PSD este importantă, deoarece oferă posibilitatea implementării strategiilor pentru prevenirea viitoarelor complicaţii, aşa ca ulceraţiile şi căderile. În stadiile iniţiale neuropatia poate fi reversibilă.

Stabilirea diagnosticului neuropatiei periferice în general şi a PSD în special se bazează pe determinarea combinării simptomelor, semnelor de neuropatie şi testelor de confirmare. Cel mai frecvent test de confirmare este examenul de stimulodetecţie. Ca şi în alte axonopatii, principala particularitate a PSD este micşorarea amplitudinii potenţialelor de acţiune senzorii ale nervilor membrelor inferioare. Neuropatia diabetică este asociată şi cu o încetinire uşoară a transmiterii impulsurilor în fibrele motorii, modificare mai rar întâlnită în alte neuropatii axonale.

Examenul de stimulodetecţie nu relevă diferenţe între neuropatiile de tipurile 1 şi 2 ale DZ. Vitezele de conducere şi amplitudinile se modifică conform criteriilor unei polineuropatii, dependente de lungimea fibrelor nervoase. Modificările vitezelor de conducere sunt uşor sau moderat exprimate şi cu 10–30% mai joase de limita inferioară a valorilor normale. Latenţele distale depăşesc cu 20–30% valorile normale. Criteriul de amplitudine suferă mai evident, mai ales amplitudinea potenţialelor de acţiune ale fibrelor senzitive. Iniţial, se schimbă potenţialele înregistrate pe nervul plantar, apoi pe cei sural şi peroneu superficial. Examenul de stimulodetecţie poate fi în limitele normei în cazul în care neuropatia evoluează cu afectarea fibrelor subţiri (mici).

Examenul cu ac-electrozi oferă rezultate patologic modificate la majoritatea pacienţilor. Potenţiale de fibrilaţii şi modificarea potenţialelor de acţiune ale unităţilor motorii se depistează în muşchii distali ai membrelor.

Biopsia nervilor nu joacă un rol important în stabilirea diagnosticului de PSD. Ea este necesară atunci când se presupune suprapunerea unei alte forme de polineuropatie (PDIC).

Diagnosticul PSD cu implicarea preferenţială a fibrelor mici poate fi o provocare. Deşi pacienţii se pot adresa cu simptome exprimate de amorţire şi durere, examenul de stimulodetecţie poate oferi date în limite normale. Diagnosticarea se va baza pe examenul funcţiei fibrelor mici (testul sudomotor) sau pe biopsia pielii, cu calcularea densităţii fibrelor nervoase intraepidermale. Ultima este o metodă bine tolerată şi

un instrument sigur de diagnosticare a neuropatiei cu afectarea fibrelor mici (11, 12).

Diagnosticul diferenţial

O polineuropatie senzitivo-motorie la un pacient cu diabet poate evolua de la un factor diferit de cel al DZ propriu-zis. Într-o analiză retrospectivă a 103 pacienţi consecutivi cu PSD s-a determinat că peste 50% din ei au avut un factor potenţial adăugător, care ar fi cauzat evoluţia neuropatiei (13). Circa jumătate din aceşti factori pot fi constataţi în timpul colectării istoricului maladiei (de ex., consumul excesiv de alcool), iar restul – în baza examenului exhaustiv de laborator. Vor fi necesare examenul nivelului vitaminei B_{12}, electroforeza proteinelor serice, evaluarea referitoare la posibilitatea unei maladii a sistemului conjunctiv (sindromul Sjögren) sau unei infecţii (hepatita C sau HIV) (14). Diagnosticul de PSD se va baza pe prezenţa unui patern senzitivo-motor distal la membrele inferioare, o expunere cronică la hiperglicemie, asocierea cu retinopatia şi nefropatia diabetică.

PATOFIZIOLOGIE

Din cauza asocierii complicaţiilor neurale, retiniene şi renale, apare posibilitatea unei etiologii declanşatorii comune. Există 2 posibilităţi majore: 1) hiperglicemia cronică prezintă un deranjament metabolic care este direct toxic pentru nerv; 2) hiperglicemia cronică afectează structura şi funcţia microvaselor, bariera sânge–nerv, având drept consecinţă ischemia. În PSD se determină o varietate de modificări ale microvaselor endoneurale: hiperplazia celulelor endoteliale, îngroşarea membranei bazale a peretelui capilar, degenerarea endoteliului şi fenestrarea lui. Aceleaşi modificări structurale se determină în retinopatia şi nefropatia diabetică. Probabil, PSD se dezvoltă din cauza unei microangiopatii cu includerea vaselor mici ale endonervului.

Deşi, morfologic şi electrofiziologic, în PSD sunt afectate toate tipurile de fibre nervoase, ar putea predomina afectarea fibrelor largi senzoriale, mici senzoriale sau vegetative. Aceasta a dus la apariţia câtorva variante ale PSD – ataxică, pseudosiringomielică şi autonomă – şi a formelor cu afectarea fibrelor largi şi fibrelor mici (subţiri).

TRATAMENT

Deşi se anunţă unele tratamente promiţătoare în baza modelelor experimentale pe animale de laborator sau pe culturi de celule, până în prezent nu există tratament care ar preveni sau încetini progresarea PSD. Multiplele trialuri cu utilizarea inhibitorilor aldose reductazei au picat (15), ca şi factorul uman de creştere a nervilor (16). În baza trialurilor (17), s-a determinat că tratamentul antioxidant cu acid alfa-lipoic reduce durerea, dar nu şi alte manifestări ale PSD. Sunt în curs mai multe strategii noi, ca terapia genică. Eficienţa efectuării transplantului de pancreas rămâne a fi dubioasă.

Cel mai important aspect al tratamentului rămâne a fi controlul riguros al nivelului glicemiei. În cazurile de DZ tip 1, reglarea eficientă a nivelului glicemiei reduce riscul dezvoltării PSD cu 69% timp de 5 ani. Odată stabilită, PSD poate fi puţin influenţată. Unicul tratament cu efect „dovedit" pentru reducerea riscului şi încetinirea progresării PSD este controlul riguros/agresiv al glicemiei.

În cadrul trialului de control şi complicaţiilor diabetului au fost randomizaţi 1441 de pacienţi cu DZ tip 1, care au respectat un control glicemic standard sau intensiv. Tratamentul intensiv a încetinit evoluţia clinică a neuropatiei cu 65% după 5 ani de supraveghere (18,19). Datele pentru DZ tip 2 sunt mai puţin convingătoare. În studiul ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) au fost randomizaţi 10251 de pacienţi cu DZ tip 2, cu hemoglobina glicată mai înaltă de 7,4%. Au fost verificate 2 regimuri de control al diabetului: un protocol intensiv, având scopul de a menţine nivelul hemoglobinei A_{1C} mai jos de 6,5%, şi regimul standard cu nivelul hemoglobinei A_{1C} de 7,0–7,9%. Gradul de expresie a neuropatiei a fost evaluat după MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument) şi după examenul simţului tactil cu aplicarea monofilamentului, simţului de vibraţie, reflexului ahilian. Peste un interval de timp, tratamentul intensiv a fost stopat din cauza mortalităţii crescute, însă datele obţinute până la oprirea cercetării au demonstrat doar un beneficiu minimal referitor la dereglările de sensibilitate (20). Datele altor studii sprijină ideea unei ameliorări moderate a neuropatiei datorate controlului glicemic agresiv.

Este deosebit de importantă prevenirea ulceraţiei membrelor inferioare. În acest context este necesară depistarea pacienţilor cu risc de ulceraţie. Aceşti factori includ anamneza de ulcere, neuropatie cu mani-

festări sever exprimate, insensibilitate la acţiunea monofilamentului, micşorarea pulsaţiei arteriale.

Nu există o recomandare unică pentru tratamentul sindromului de durere. Trialurile efectuate (21) au demonstrat că opiaceele (de ex., tramadol – până la 400 mg/zi) sunt mai eficiente în controlul durerii decât antidepresantele şi anticonvulsivantele.

Tratamentul sindromului algic în cadrul neuropatiilor diabetice

- În durerile localizate:
  - ung. capsaicin (0,075%) – 4 ori/zi, până la 4-6 săptămâni.
- În durerile distale generalizate:
  - gabapentin – 600–3600 mg/zi;
  - pregabalin – 50–375 mg/zi;
  - amitriptyline – 100–800 mg/zi;
  - nortriptyline – 10–150 mg/zi;
  - imipramine – 10–150 mg/zi.
- În formele cu durere rezistentă la tratament:
  - mexiletene;
  - paroxetine;
  - lamotrigine;
  - topiramate;
  - opioizi: tramadol, morphine;
  - stimularea măduvei spinării.
- Metode alternative:
  - acupunctură;
  - psihoterapie.

Deoarece neuropatia diabetică deja stabilită puţin poate fi influenţată prin diferite metode de tratament, ea reprezintă o sursă importantă ce determină morbiditatea generală. De aceea, se impune diagnosticarea precoce a acestei entităţi nozologice, a modificărilor preclinice, pentru a putea influenţa eficient starea pacientului.

NEUROPATIA DIABETICĂ AUTONOMĂ

Neuropatia diabetică autonomă (NDA) se întâlneşte destul de des, însă nu întotdeauna este diagnosticată. Această neuropatie măreşte ris-

cul morţii cardiace şi poate fi cauza dizabilităţilor determinate de ortostază, gastropareză şi hipoglicemie. NDA poate fi parte componentă a unui spectru larg de polineuropatie diabetică cu implicarea fibrelor mici demielinizante autonome, deoarece, de obicei, este în relaţie cu durata şi severitatea diabetului şi coexistă cu PSD. Dar se pare că în patogenia NDA un rol important au şi alţi factori, având în vedere depistarea la unii pacienţi a anticorpilor contra neuronilor simpatici.

Tabelul 2

Simptome, semne şi teste de diagnosticare a disautonomiei diabetice

Categoria	Simptome/semne	Teste
Cardiovasculară	Ortostază Aritmii Ischemie silenţioasă Toleranţă limitată la exerciţii	Variaţia ritmului cardiac la respiraţie profundă/manevra Valsalva Variabilitatea tensiunii arteriale la ridicare, înclinare TEP, scintigrafie cardiacă
Gastrointestinală	Greţuri Saturare precoce Constipaţii/diaree	Examinarea umplerii gastrice Colonoscopie
Genitourinară	Disfuncţie erectilă Ejaculare retrogradă Lubrifiere vaginală redusă Vezică neurogenă	Pletismografia nocturnă a penisului Urina reziduală
Cutanată/sudomotorie	Anhidroză Piele uscată Intoleranţa căldurii	Testarea cantitativă a axon-reflexului sudomotor Răspunsul nervului simpatetic cutanat Teste de transpirare termoreglatoare
Pupilară	Pupila Argyll Robertson	
Centrală, integrativă	Necunoaştere hipoglicemică Drive ventilator redus, indus de hipoxie	

Clinic, NDA este eterogenă. Pielea, ca şi orice organ intern, posedă inervaţie autonomă şi este ţinta potenţială a disautonomiei. Majoritatea pacienţilor sunt asimptomatici sau menţionează doar simptome incerte: vertij, balansare incertă, greţuri, dureri abdominale sau disfuncţie sexuală.

Pentru determinarea NDA se recomandă utilizarea diferitor chestionare validate, aşa ca Survey of Autonomic Symptoms (22). Dacă se suspectează NDA, pentru a confirma disautonomia, sunt necesare teste diagnostice simple. Majoritatea testelor evaluează funcţiile cardiace şi vagale, dar sunt accesibile şi testele funcţionale pentru alte sisteme. Recomandările diagnostice prevăd evaluarea mai multor sisteme, a funcţiilor atât simpatice, cât şi parasimpatice, a testelor repetative pentru confirmarea NDA. Administrarea medicamentelor care influenţează funcţiile vegetative (aspirina, alte antipiretice, preparatele antituse, diureticele, antidepresantele, cafeina) trebuie oprită cu 24 de ore înainte de testare.

Formele NDA

Disautonomia cardiacă. Afectarea inervaţiei inimii şi vaselor sangvine centrale perturbează controlul ritmului cardiac, reglarea controlului tensiunii arteriale, în particular influenţele baroreceptorilor carotidieni, mediate de către nervul vag.

Hipotensiunea ortostatică este manifestarea care cel mai uşor iese la iveală. Pacienţii simt o pierdere a inotropiei pozitive şi menţinerea tensiunii arteriale la ridicarea în picioare sau după exerciţii. Aceste stări pot fi exacerbate prin efectul hipotensiv al insulinei şi postprandial. Deşi ameţeala presincopală este simptomul clasic, pacienţii deseori întâmpină dificultăţi în descrierea acestui fenomen şi pot menţiona fatigabilitate, slăbiciuni, vertij, dureri cervicale etc.

Disautonomia cardiacă contribuie şi la intoleranţa exerciţiilor şi afectarea reglării tensiunii arteriale (23). Pacienţii deseori menţionează fatigabilitate rapidă, scurtarea respiraţiei, stări presincopale la exerciţii. Testul la banda de alergat demonstrează lipsa creşterii necesare a frecvenţei ritmului cardiac şi randamentului cardiac drept răspuns la exerciţii. Deoarece lezările nervilor dependente de lungimea fibrelor nervoase deseori afectează iniţial fibrele parasimpatice vagale, pacienţii cu NDA iniţial vor avea o predominare a influenţelor simpatice, care provoacă hipertensiune, mai ales în perioada nocturnă. Odată cu evoluţia progresivă a disautonomiei, labilitatea tensiunii arteriale majorează profunzimea anesteziei şi riscul postoperator. Pacienţii cu disautonomie nu men-

ţionează angina datorată ischemiei sau infarctului miocardic. Durerea în cutia toracică poate fi variabilă, minimal exprimată, localizată atipic sau chiar poate lipsi. La această categorie de pacienţi, infarctul miocardic este sugerat mai mult de simptomele: fatigabilitate instalată acut, confuzie, greţuri, dispnee, tuse etc.

Determinarea disautonomiei cardiace are o importanţă deosebită, deoarece ea majorează de 2–5 ori riscul mortalităţii cardiace şi al mortalităţii în general. În activitatea cotidiană, pentru diagnosticarea disautonomiei cardiace este esenţială evaluarea variabilităţii ritmului cardiac la respiraţie profundă sau manevra Valsalva.

Disautonomia periferică. NDA deseori se prezintă în asociere cu PSD somatică. Ca şi în cazul PSD, primii se afectează nervii distali. Pacienţii acuză reducerea transpiraţiei picioarelor sau senzaţia că picioarele sunt reci, din cauza pierderii reglării vasculare în porţiunile distale ale membrelor. Pielea uscată, căderea părului, schimbările trofice ale pielii reflectă reducerea transpiraţiei şi implicarea glandelor sudoripare în porţiunile distale ale picioarelor.

Testarea cantitativă a axon-reflexului sudomotor apreciază modificarea producerii sudorii ca răspuns la ionoforeză cu acetilcolină. Deoarece prin acest test pot fi testate cele mai lungi fibre simpatice colinergice, care inervează pielea porţiunilor distale ale membrelor inferioare, el se consideră cel mai sensibil în determinarea disautonomiei sistemice precoce (24).

Disautonomia gastrointestinală. Umplerea gastrică şi motilitatea intestinului depind de activitatea vagală parasimpatică. Pacienţii cu diabet deseori suferă de gastropareză, definită ca reţinerea bolului alimentar în stomac mai mult de 8 ore după masă. Simptomele tipice sunt: greţurile, vomismentele, saturarea precoce, apetitul diminuat etc. Gastropareza duce la absorbţia redusă a glucozei şi a altor substanţe nutritive. Din aceste considerente, eliberarea postprandială a insulinei poate genera hipoglicemie şi diferenţe mari în concentraţiile glucozei.

Diareea poate alterna cu constipaţiile şi se întâlneşte la circa o pătrime din pacienţii cu diabet. Diareea deseori este potenţată de tonusul diminuat al sfincterului anal. Evaluarea clinică a acestor pacienţi include colonoscopia.

Disautonomia genitourinară. Activarea fibrelor postganglionare, care inervează vezica urinară de la eferente parasimpatice sacrale, cauzează contracţia vezicii. Disfuncţia parasimpatică induce ezitare şi dri-

bling şi, fiind exprimate, pot induce distensia vezicii şi retenţia urinei. Vezica neurogenă este potenţată de o senzaţie somatică redusă, ceea ce creşte volumul necesar pentru o emergenţă urinară. Aceste particularităţi cresc riscul de infecţie a tractului urinar şi de pielonefrită, care, la rândul lor, accelerează insuficienţa renală. 20% din pacienţii cu diabet au simptome de disautonomie urinară (25). În aceste circumstanţe se recomandă aplicarea testelor renale funcţionale, măsurarea ultrasonografică a urinei reziduale, cistometrografia. Pacienţii care nu simt umplerea vezicii mai mult de 500 ml necesită drenaj temporar prin cateter, pentru a ameliora capacitatea de contractare a vezicii.

Disfuncţia erectilă (DE), inabilitatea consistentă de a obţine şi menţine erecţia adecvată pentru relaţia sexuală sunt cele mai frecvente simptome ale disautonomiei la bărbaţii cu diabet. Prevalenţa DE este de 23% în diabetul tip1 şi de 40–75% în diabetul tip 2 (26). Riscul DE este în raport direct cu durata diabetului şi nivelul hemoglobinei A_{1C}. Însă, trebuie să menţionăm că disautonomia este doar unul din factorii care cauzează disfuncţia erectilă, ceilalţi fiind: hipertensiunea, neuropatia somatică, maladiile vasculare periferice, factorii psihogeni, efectele adverse ale medicamentelor administrate, în special ale etanolului, sedativelor, antidepresantelor şi antihipertensivelor. Disautonomia influenţează şi alte aspecte ale disfuncţiei sexuale – ejacularea retrogradă la bărbaţi şi lubrifierea vaginală insuficientă, libidoul redus la femei. Actualmente, este accesibil un tratament simptomatic al dereglărilor menţionate. Concomitent, DE este un marker al disfuncţiei endoteliale şi dereglărilor macrovasculare. Pacienţii cu DE au un risc de 3–4 ori mai mare de dezvoltare a infarctului miocardic şi a altor fenomene cardiovasculare (27). Pacienţii care nu răspund la administrarea sildenafilei sau a altor inhibitori ai fosfodiesterazei 5 pot beneficia de evaluarea nocturnă a tumefierii penisului. La cei cu erecţii nocturne un rol important are factorul psihogen.

Neuropatia asociată cu toleranţa modificată la glucoză şi cu sindromul metabolic

Cercetările epidemiologice au determinat că sindromul metabolic şi toleranţa modificată la glucoză (TMG) sunt factori de risc importanţi în dezvoltarea neuropatiei. Screeningul prospectiv metodologic efectuat a arătat că TMG se poate constata în 30–50% din cazurile de neuropatie idiopatică (28). Acest indice este de 3 ori mai mare la pacienţii cu neuropatie idiopatică, care, de regulă, sunt obezi, hipertensivi, cu predomi-

narea dislipidemiei (30). Trialul Steno-2 a demonstrat că tratamentul agresiv pentru normalizarea hipertensiunii şi modificărilor lipidice la pacienţii cu DZ tip 2 reduce riscul maladiilor vasculare cerebrale, coronariene, vasculare periferice şi, în acelaşi timp, al nefropatiei, retinopatiei, neuropatiei autonome, indiferent de controlul glicemic (31).

Prognosticul în neuropatia diabetică este caracterizat drept „cale într-o singură direcţie". Însă tratamentul de reducere a hiperglicemiei exercită cel mai important rol în încetinirea dezvoltării neuropatiei.

Majoritatea pacienţilor cu neuropatie şi TMG se prezintă cu o neuropatie senzorială, simetrică, distală, cu durere neuropatică. Pierderea sensibilităţii în picioare este însoţită de simptome pozitive: furnicături neplăcute, dureri lancinante sau parestezii arzătoare. Deseori, pacienţii acuză dureri nocturne în picioare, care le perturbează somnul; ei pot avea aceleaşi suferinţe ca în sindromul picioarelor neliniştite. Bărbaţii pot menţiona DE. Slăbiciunea distală se întâlneşte rareori sau poate lipsi chiar mulţi ani de la apariţia simptomelor senzoriale.

Neuropatia hipoglicemică (neuropatia datorată hiperinsulinismului)

Există tot mai multe date care susţin că disfuncţia nervilor periferici ar putea apărea în urma hipoglicemiei. Hipoglicemia – factor declanşator al polineuropatiei simetrice distale – a fost observată la pacienţii psihiatrici trataţi cu insulină (şoc-terapie) şi la pacienţii cu insulinoame. Totodată, şi stările de hipoglicemie, care se dezvoltă în cadrul tratamentului DZ cu insulină, influenţează evoluţia neuropatiei hipoglicemice.

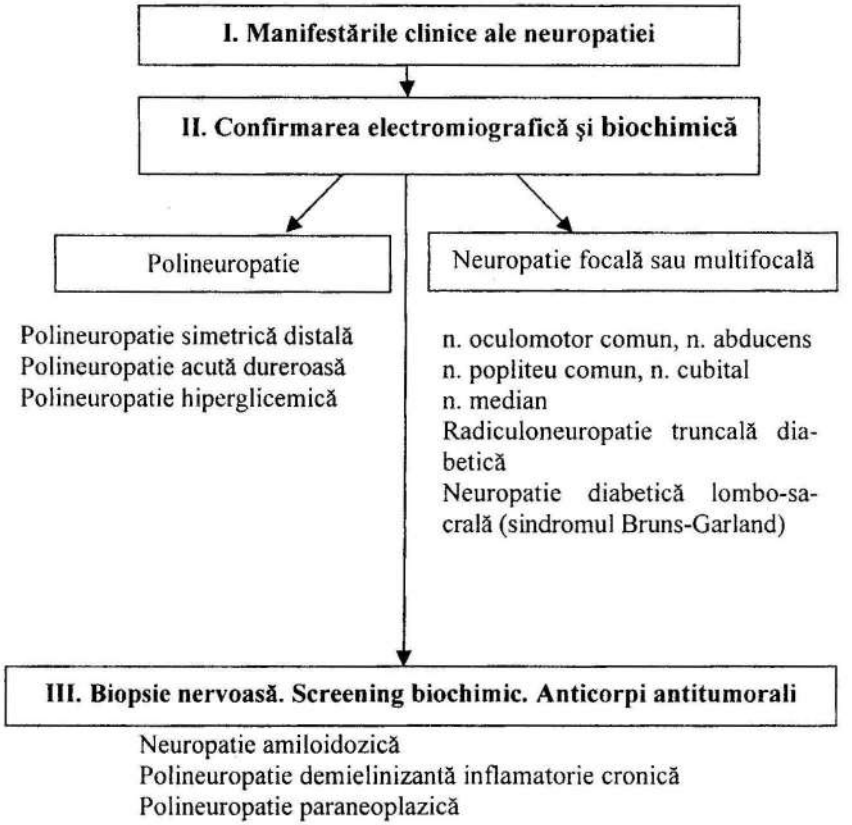
Este necesar de menţionat că polineuropatia hipoglicemică se întâlneşte rar. Deşi există un număr mare de cazuri cu insulinoame, în literatura de specialitate au fost descrise doar 35. Din cauza efectului concomitent neurotoxic al hiperglicemiei cronice, e greu de stabilit contribuţia episoadelor repetate de hipoglicemie.

Polineuropatia cu chetoacidoză

Manifestările neurologice ale chetoacidozei diabetice sunt preponderent centrale. Însă, în cadrul chetoacidozei, s-ar putea determina implicarea neuronului motor periferic şi a nervilor cranieni. În cazul afectării SNP se dezvoltă o polineuropatie predominant motorie cu debut acut. Ameliorarea se produce sau imediat, sau după câteva săptămâni de la depăşirea stării de chetoacidoză. Drept mecanism patogenic al chetoacidozei se consideră coagularea intravasculară difuză. La aceşti pacienţi a fost descrisă o stare de pretromboză. Debutul acut al manifestă-

rilor neuropatice sugerează o bază ischemică, însă totodată ischemia şi infarctul nervilor nu explică de ce uneori se produce ameliorarea rapidă a manifestărilor neurologice după ameliorarea statusului metabolic şi depăşirea chetoacidozei. Probabil, la pacienţii cu recuperare deplină doar tulburările tranzitorii de hemodinamică şi cele metabolice determină evoluţia neuropatiei. În cadrul polineuropatiei cu chetoacidoză este importantă recunoaşterea precoce şi corectarea chetoacidozei diabetice.

Algoritmul de diagnosticare a neuropatiei diabetice



Istoricul maladiei şi examenul clinic ne sugerează diagnosticul de neuropatie (etapa I), care necesită a fi confirmat prin examenul electromiografic (etapa II). La aceeaşi etapă se va stabili relaţia dintre neuropatie

714228
Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie «Nicolae Testemiţanu»
Biblioteca Ştiinţifică Medi

şi DZ prin teste biochimice *(tab. 1)*. Testele biochimice sunt simple şi informative şi se vor face la fiecare pacient cu neuropatie. Dacă evoluează o formă atipică de neuropatie diabetică, atunci diagnosticul este completat cu alte metode: biopsia nervoasă, screeningul biochimic detaliat, anticorpi antitumorali etc. (etapa III). Astfel va fi posibilă stabilirea diagnosticului unei alte forme de neuropatii sau suprapunerea neuropatiei menţionate pe tabloul determinat de neuropatia diabetică.

NEUROPATIILE DIABETICE ACUTE

Diabetul cauzează un şir de afectări ale fibrelor nervoase acute sau subacute sau se asociază cu ele. Deşi nici una din ele nu este atât de frecventă ca PSD, ele nu sunt rare şi, totodată, importanţa lor este net superioară prevalenţei. Majoritatea lor sunt dizabilitante. Unele din ele nu sunt diagnosticate la timp, ceea ce duce la o evaluare diagnostică incorectă şi la administrarea unui tratament nejustificat. Spre deosebire de PSD, ele nu depind de hiperglicemia cronică.

Nevrita indusă de insulină

Carvati pentru prima dată a descris dezvoltarea unei neuropatii senzoriale acute dureroase după iniţierea tratamentului cu insulină. Această entitate se numeşte *nevrită indusă de insulină,* deşi nu există date despre o nevrită inflamatorie. În pofida faptului că în majoritatea cazurilor se întâlneşte la pacienţi cu DZ tip 1, nevrita indusă de insulină se poate întâlni şi în cazurile de DZ tip 2. La pacienţi apar semne senzoriale distale, mai exprimate în membrele inferioare, după începutul tratamentului cu insulină (2). Durerea se răspândeşte în funcţie de lungimea fibrelor nervoase, dar la o treime din pacienţi durerea este difuză, deseori sever exprimată. Manifestările vegetative sunt frecvente. Anorexia diabetică (abţinerea de la tratamentul cu insulină, pentru a pierde din masa corporală) majorează riscul acestei neuropatii. Până în prezent nu este clar ce induce polineuropatia – însăşi influenţa insulinei, indiferent de nivelul glicemiei, sau stările repetate şi de durată ale hipoglicemiei. Această nevrită adesea se asociază cu agravarea retinopatiei. A fost emisă o ipoteză despre faptul că proliferarea vasculară rapidă induce un fenomen de furt tranzitoriu, deşi au fost postulate şi alte mecanisme (32).

Neuropatia dureroasă acută cu o importantă pierdere ponderală (caşexie neuropatică diabetică)

Unii autori (33) consideră că această formă de neuropatie se deosebeşte de polineuropatia distală. Iniţial, ea era numită *caşexie neuropatică diabetică.* Această neuropatie se întâlneşte rar; ea îi afectează, de obicei, pe bărbaţii cu DZ tip 1 prost controlat. La femei, această formă poate evolua în cazuri de anorexie.

Sindromul menţionat nu este relatat nici la severitatea, nici la durata diabetului. Are, de obicei, o evoluţie monofazică, pe parcursul a câteva luni. Manifestarea-cheie o constituie pierderea ponderală esenţială. Durerea în porţiunea distală a membrelor inferioare este exprimată, având caracter de constrângere sau arzător. Tratamentul este focusat pe controlul durerii (34). Dacă este bine controlat nivelul glicemiei, durerea începe să cedeze. Dar aceasta se produce lent şi durează până la 12 luni. Durerea dispare totalmente abia după 1–2 ani de la ameliorarea masei corporale.

Neuropatia diabetică radiculoplexală lombo-sacrală (sindromul Bruns-Garland, amiotrofia diabetică)

Neuropatia diabetică radiculoplexală lombo-sacrală (NDRLS) este cea mai frecventă neuropatie acută asociată cu diabet. Pentru prima dată a fost descrisă de Bruns (1890) şi redescoperită de Garland (1950). Această entitate, numită adesea şi *amiotrofie diabetică,* afectează preponderent bărbaţii cu DZ tip 2, cu vârsta de peste 50 de ani. Spre deosebire de PSD, nu există o relaţie între neuropatie şi durata intoleranţei la glucoză. Pacienţii cu NDRLS menţionează o durată mai scurtă a diabetului, comparativ cu cei cu PSD. NDRLS debutează cu dureri intense instalate acut în regiunile lombară, glutee, anterioară a coapselor. Parestezііle reprezintă doar o manifestare minoră. Ulterior, timp de câteva zile sau săptămâni, se instalează slăbiciunea musculară, care poate fi exprimată. La majoritatea pacienţilor se afectează şi muşchii proximali, şi cei distali ai membrelor. Durerile şi slăbiciunea pot fi unilaterale, dar peste câteva zile, săptămâni sau chiar luni trec şi pe partea opusă. Majoritatea pacienţilor menţionează o pierdere dramatică a masei corporale şi devin dependenţi de scaunul cu rotile (35).

Deseori, NDRLS se asociază şi cu implicarea moderată a membrelor superioare, unii pacienţi ar putea avea chiar şi manifestări exprimate (36). Examinările electrofiziologice pun în evidenţă o poliradiculoneu-

ropatie. Examinarea LCR relevă un nivel crescut al proteinelor, fără pleiocitoză. Recuperarea depinde de gradul afectării iniţiale, dar o slăbiciune reziduală este caracteristică. Istoricul natural, examenul LCR, modificările morfologice, lipsa unei relaţii cu sindromul metabolic susţin o etiologie autoimună. Diagnosticul diferenţial se va face cu radiculopatiile discale, infiltrarea neoplazică a plexului lombo-sacral, vasculita necrotizantă, PDIC. S-a emis ipoteza precum că imunosupresia şi tratamentul imunomodulator ar putea fi eficiente, însă, deocamdată, nu este argumentată (37).

Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică

Relaţia dintre polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică (PDIC) şi DZ rămâne controversată. Se consideră că diabetul majorează probabilitatea PDIC şi favorizează o evoluare mai gravă a acesteia. Un studiu, care a inclus 1127 de pacienţi (38), a demonstrat că cei cu diabet au un risc de 11 ori mai mare de a dezvolta PDIC decât cei fără diabet. Neuropatia diabetică sever exprimată electrofiziologic are multe similarităţi cu PDIC. Însă cercetările mai recente (39, 40) nu au confirmat relaţia menţionată. La pacienţii cu diabet, deseori se atestă o micşorare a vitezei de conducere a impulsurilor în locurile de posibilă compresiune a nervilor.

Neuropatiile diabetice focale şi multifocale

Aceste neuropatii deseori coexistă cu PSD. Ele sunt determinate cu predilecţie de factori vasculari sau compresivi, spre deosebire de factorul metabolic în cadrul PSD.

Neuropatiile craniene

Circa 1% din pacienţii cu DZ dezvoltă o neuropatie craniană. De cele mai multe ori, sunt afectaţi nervii cranieni III şi VI. Nervul trohlear este afectat în comun cu alţi nervi responsabili de mişcarea globilor oculari. Pareza oculomotorie este asociată, de obicei, cu păstrarea fotoreacţiei pupilare.

Neuropatia diabetică a oculomotorului comun

- Manifestările clinice:
  - debut acut al paraliziei oculomotorului comun la diabeticii cu vârsta mai mare de 50 de ani;

- durere retro- sau supraorbitală, care deseori precede cu câteva zile oftalmoplegia; în 50% din cazuri, durerile nu se manifestă;
- reacţie pupilară păstrată – o particularitate specifică acestei entităţi.

- Morfologia nervului:
  - infarctul oculomotorului în sinusul cavernos.
- Tratament:
  - nu necesită tratament specific;
  - majoritatea pacienţilor vor beneficia de o recuperare totală după 3–5 luni de la debut.

Mononeuropatiile membrelor

Nervii periferici ai persoanelor care suferă de DZ sunt mai vulnerabili la compresiuni. La nivelul membrelor superioare, nervul median deseori este supus comprimării la nivelul canalului carpian, iar nervul ulnar – la nivelul tunelului cubital. La nivelul membrelor inferioare, popliteul comun deseori se comprimă în porţiunea capului fibulei. Deseori este afectat nervul cutanat femural lateral (meralgia parasthetica).

În studiul efectuat de Mulder D.M. et al. (41) pe un lot de 103 pacienţi cu DZ, în 16 cazuri s-au determinat mononeuropatii, implicând 28 de nervi periferici. Cel mai des a suferit popliteul comun – 13 cazuri, urmat de nervul median – 9, ulnar – 5 şi cutanat femural lateral – 1.

Radiculoneuropatia truncală diabetică

La pacienţii cu PSD, care este o polineuropatie tipică în relaţie cu lungimea fibrelor nervoase, deficitul senzorial poate implica peretele anterior al abdomenului. La pacienţii cu DZ poate evolua şi o radiculoneuropatie truncală diabetică, cu debut acut sau subacut la persoanele cu vârsta de peste 50 de ani. Ca şi în cazurile de NDRLS şi neuropatii craniene, radiculoneuropatia truncală este întâlnită mai des în DZ tip 2. Această formă poate evolua în ambele tipuri de DZ. De regulă, durerea este unilaterală, localizată deasupra coloanei toracice, rebordului costal, pe partea superioară a abdomenului. Examenul neurologic relevă hiperestezie sau hiperpatie cu distribuire segmentară toracică. Prognosticul este favorabil. Durerea persistă timp de câteva săptămâni şi apoi cedează (42).

CONCLUZII

Neuropatia, în cele din urmă, afectează circa o jumătate din pacienţii cu DZ şi face parte din cele mai dizabilitante şi costisitoare complicaţii ale diabetului. Neuropatia poate evolua şi în stadiile precoce ale diabetului, îndeosebi în cazurile de rezistenţă la insulină şi în asociere cu obezitatea şi dislipidemia. Simptomele şi semnele neuropatiei diabetice pot fi extrem de diverse şi nu se limitează la manifestările unor tulburări senzoriale în porţiunea distală a membrelor. Afectarea SNP în cadrul DZ s-ar putea manifesta prin neuropatii craniene, mononeuropatii compresive (de ex., sindromul canalului carpian), semne de afectare a fibrelor autonome ale nervilor periferici. NAD majorează riscul infarctului miocardic şi al mortalităţii în general. Tratamentul neuropatiei diabetice dureroase, cu scopul de a reduce intensitatea durerii, exerciţiile aerobice, reducerea riscului de căderi şi ulceraţii ale piciorului pot ameliora semnificativ prognosticul şi calitatea vieţii pacienţilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Mendell J.R., Kissel J.T., Cornblath D.R. Diagnosis and management of peripheral nerve disorders. Oxford University Press, 2001.

2. Llewelyn G. The diabetic neuropathies: types, diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (Suppl II): ii15-ii 19.

3. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes care* 1978; 1: 168-188.

4. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes M.S. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population based cohort: the Rochester diabetic neuropathy study. *Neurology* 1993; 43, 817-824.

5. Dyck P.J., Thomas P.K. Diabetic polyneuropathy. Philadelphia: WB Saunders, 1999.

6. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10): 2285-2293.

7. Smith A.G., Singleton J.R. Diabetic Neuropathy. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012; 18 (1): 60-84.

8. Galer B.S., Gianas A., Jensen M.P. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47 (2): 123-128.

9. Macgilchrist C., Paul L., Ellis B.M. et al. Lower-limb risk factors for falls in people with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2010; 27 (2): 162-168.

10. DeMott T.K., Richardson J.K., Thies S.B., Ashton-Miller J.A. Falls and gait characteristics among older persons with peripheral neuropathy. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86 (2): 125-132.

11. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O. et al.; Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15 (2): 79-92.

12. Lauria G., Bakkers M., Schmitz C. et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15 (3): 202-207.

13. Gorson K.C., Ropper A.H. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 (3): 354-358.

14. Smith A.G., Singleton J.R. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. *Arch Intern Med* 2004; 164 (9): 1021-1025.

15. Chalk C., Benstead T.J., Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD004572.

16. Apfel S.C., Schwartz S., Adornato B.T. et al. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial. rhNGF Clinical Investigator Group. *JAMA* 2000; 284 (17): 2215-2221.

17. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29 (11): 2365-2370.

18. The Diabetes and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122 (8): 561-568.

19. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care* 2010; 33 (5): 1090-1096.

20. Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. et al. ACCORD Trial Group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376 (9739): 419-430.

21. Spence M.C., Potter J., Coppini D.V. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabetic Med* 2003; 20: 88-98.

22. Zilliox L., Peltier A.C., Wren P.A. et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the Survey of Autonomic Symptoms. *Neurology* 2011; 76 (12): 1099-1105.

23. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* 2010; 33 (2): 434-441.

24. Peltier A., Smith A.G., Russell J.W. et al. Reliability of quantitative sudomotor axon reflex testing and quantitative sensory testing in neuropathy of impaired glucose regulation. *Muscle Nerve* 2009; 39 (4): 529-535.

25. Ioanid C.P., Noica N., Pop T. Incidence and diagnostic aspects of the bladder disorders in diabetics. *Eur Urol* 1981; 7 (4): 211-214.

26. Wessells H., Penson D.F., Cleary P. et al. Effect of intensive gly-cemic therapy on erectile function in men with type 1 diabetes. *J Urol* 2011; 185 (5): 1828-1834.

27. Shin D., Pregenzer G. Jr., Gardin J.M. Erectile dysfunction: a disease marker for cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2011; 19 (1): 5-11.

28. Smith A.G, Singleton J.R. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. *Arch Intern Med* 2004; 164 (9): 1021-1025.

29. Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C. et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1998-1994. *Diabetes Care* 1998; 21 (4): 518-524.

30. Smith A.G., Rose K., Singleton J.R. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci* 2008; 273 (1-2): 25-28.

31. Costa L.A., Canani L.H., Lisboa H.R. et al. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21 (3): 252-255.

32. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 2010; 67 (4): 534-541.

33. Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes* 1974; 23 (5): 418-423.

34. Neal J.M. Diabetic neuropathic cachexia: a rare manifestation of diabetic neuropathy. *South Med J* 2009; 102 (3): 327-329.

35. Barohn R.J, Sahenk Z., Warmolts J.R, Mendell J.R. The Bruns-Garland syndrome (diabetic amyotrophy). Revisited 100 years later. *Arch Neurol* 1991; 48 (11): 1130-1135.

36. Dyck P.J, Windenbank A.J. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve* 2002; 25: 233-8.

37. Chan Y.C., Lo Y.L., Chan E.S. Immunotherapy for diabetic amyotrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD006521.

38. Sharma K.R., Cross J., Farronay O. et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol* 2002; 59 (5): 758-765.

39. De Sousa E.A., Chin R.L., Sander H.W. et al. Demyelinating findings in typical and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: sensitivity and specificity. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009; 10 (4): 163-169.

40. Laughlin R.S., Dyck P.J., Melton L.J. et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology* 2009; 73 (1): 39-45.

41. Mulder D.M., Lambert E.H., Bastron A.J. et al. The neuropathies associated with diabetes mellitus: a clinical and electromyographic study of 103 unselected diabetic patients. *Neurology* 1961; 11: 275-284.

42. Stewart J. Diabetic truncal neuropathy: topography of the sensory deficit. *Ann Neurol* 1989; 25 (3): 233-238.

ABREVIERI

DE – disfuncţie erectilă
DZ – diabet zaharat
NDRLS – neuropatie diabetică radiculoplexală lombo-sacrală
PDIC – polineuropatie demielinizantă inflamatorie cronică
PSD – polineuropatie simetrică distală
SNP – sistem nervos periferic
TMG – toleranţă modificată la glucoză
TOTG – test oral de toleranţă la glucoză

CUPRINS

Introducere 3
Clasificarea neuropatiilor diabetice 4
Definiţia şi diagnosticul diabetului zaharat 4
Polineuropatia simetrică distală 5
Neuropatia diabetică autonomă 11
Neuropatiile diabetice acute 18
Concluzii 22
Bibliografie 23
Abrevieri 27